

# Thesen zur Dissertation

## Entwicklung experimenteller Methoden zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen für Herzrhythmusimplantate

vorgelegt von Dipl.-Ing. Sylvia Pfensig

---

Die Versorgung von Herzrhythmusstörungen mit optimierten kardialen Rhythmusimplantaten im Bereich der Sondenisolationen ist aufgrund der hohen Prävalenz von sondenassoziierten Komplikationen für über 1 Mio. Patienten und Patientinnen weltweit von außerordentlicher klinischer Bedeutung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist ein implantatspezifisches *in vitro* Prüfverfahren für das beschleunigte, entwicklungsbegleitende Screening innovativer Sondenisolationenmaterialien mit potenziell verbesserten Eigenschaften hinsichtlich Biostabilität und Ermüdungsbeständigkeit entwickelt und angewendet worden. Die Ergebnisse der Dissertation können in folgenden Thesen zusammengefasst werden:

1. Herzrhythmusstörungen zählen zu den häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welche die primäre Todesursache in Deutschland darstellen. Transvenöse Implantat-Systeme bilden seit über 60 Jahren die Basis der implantatbasierten Therapie von Herzrhythmusstörungen. Allein in Deutschland werden jährlich etwa 95.000 Neuimplantationen von Herzschrittmachern und ICD's und rund 43.000 weitere implantatssoziierte Eingriffe zur Behandlung von Schädigungen des Herzgewebes und der Wiederherstellung eines gestörten Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems registriert.
2. Heutzutage steht ein großes Produktportfolio von Herzschrittmachern, ICD's und CRT-Systemen mit bis zu drei transvenös implantierbaren Sonden zur Therapie eines, aufgrund der Altersentwicklung der deutschen Bevölkerung und der zunehmenden Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen ab 65 Jahren, wachsenden Patientenkollektivs zur Verfügung.
3. Die Optimierung etablierter und Entwicklung innovativer Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden zählt zu den wesentlichen Herausforderungen bei der Optimierung transvenöser Herzrhythmusimplantate, da die Mehrheit der Revisionseingriffe mit über 50% im Bereich der Herzschrittmacher und ICD's durch sondenbasierte Komplikationen begründet ist.
4. Besonderer Forschungsbedarf konnte dabei im Bereich der Sondenisolationen identifiziert werden. So zählen Isolationsdefekte zu den primären Mechanismen für das strukturelle Versagen von Sonden. Im Besonderen die Biostabilität und Ermüdungsbeständigkeit aktueller Isolationenmaterialien wie Silikone und Polyurethane stellt eine wiederkehrende Herausforderung bei der Optimierung von Sondenisolationen dar.

5. Aktuelle Entwicklungen im Bereich der Isolationsmaterialien fokussieren verbesserte Silikone und Polyurethane sowie deren Copolymere, um die jeweiligen Anfälligkeiten für Materialversagen und Ermüdungserscheinungen aufgrund werkstoffspezifischer biomechanischer und biochemischer Abbauprozesse zu überwinden und mit innovativen Isolationsmaterialien deutliche Verbesserungen gegenüber herkömmlichen Werkstoffen zu erzielen.
6. Zur Analyse und Bewertung innovativer Sondenisolationen kommen im Rahmen der präklinischen Entwicklung häufig tierexperimentelle Studien zur Anwendung, um die Konformität und Patientensicherheit der Medizinprodukte mit den grundlegenden Anforderungen der MDR zu gewährleisten.
7. Mithilfe geeigneter *in vitro* Untersuchungen können tierexperimentelle Studien deutlich im Umfang reduziert und Entwicklungsprozesse in Unternehmen unter Kosten- und Zeiterparnis beschleunigt werden, um innovative Isolationsmaterialien aus dem Bereich der Forschung und Entwicklung in die klinische Applikation zu transferieren.
8. Zulassungsvoraussetzungen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden sind in entsprechenden Normen und Richtlinien geregelt, die jedoch keine gezielten, verfahrensspezifischen Angaben zur *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen liefern. Es wird lediglich die Berücksichtigung physiologischer Worst Case Belastungen der Sonden empfohlen und auf die Relevanz der Validierung *in vitro* erzeugter Bruchcharakteristika mit *in vivo* ermittelten Daten verwiesen.
9. Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen dieser Arbeit ein implantatspezifisches *in vitro* Prüfverfahren entwickelt, das die Analyse von Sondenisolationen und die objektive, vergleichende Bewertung solcher hinsichtlich Ermüdungsbeständigkeit und Biostabilität durch die Abbildung der komplexen Beanspruchungssituation von Sonden im Labormaßstab vor der Durchführung von tierexperimentellen Untersuchungen erlaubt.
10. Die Definition grundlegender Anforderungen an die Entwicklung des Prüfverfahrens erfolgt durch die Identifikation der physiologischen Sondenbeanspruchung als komplexe dynamisch-biomechanische und biochemische Belastung, infolge derer mechanisches Materialversagen und chemische Degradationsprozesse eine entscheidende Rolle einnehmen.
11. Anhand umfangreicher Literaturstudien sowie Anatomiestudien an humanen Körperspender-Herzen wird die biomechanische Sondenbeanspruchung als im Wesentlichen unidirektionale Biegebelastung und deren zyklische Änderung sowie Dehnungs- und Torsionsbelastung identifiziert. Die technische Umsetzung im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand erfolgt durch Biegung der Prüfkörper um eine Kurvenscheibe mit definiertem Radius sowie eine axiale Dehnung und Torsion der Prüfkörper um einen definierten Winkel.

12. Weiterhin wird eine biochemische Beanspruchung als biologischer, oxidativer Abbau der polymeren Isolationsmaterialien durch chemische Degradation der Weichsegmentkomponenten identifiziert und durch Umströmung der Sondenprüfkörper mit einem oxidierenden, temperierten Fluid als *in vitro* Oxidationsmodell in den technischen Prüfaufbau integriert.
13. Die technische Umsetzung eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstands dient der beschleunigten reproduzierbaren *in vitro* Ermüdungsanalyse von Isolationen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden. Das Funktionsprinzip umfasst die isolierte bzw. überlagerte Belastung einer im Gefäßersatzmodell implantierten Sonde durch Biegung, Torsion und axiale Dehnung durch drei Linearantriebsysteme mit variablen Phasenverschiebungen und Frequenzen.
14. Wesentlicher Bestandteil der Prüfvorrichtung ist die Kurvenscheibe, welche den Biegeradius und die Bahnkurve der Sondenprüfkörper bestimmt und eine gleichförmige reproduzierbare Sondenbewegungen gewährleistet.
15. Mit der Validierung relevanter Funktionsparameter wird die Zuverlässigkeit der Lastübertragung und Reproduzierbarkeit von Untersuchungen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand gewährleistet.
16. Die Leistungsfähigkeit des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes wird im Rahmen von Machbarkeitsuntersuchungen an Pellethane® verschiedener Härtegrade als etablierte Sondenisolationsmaterialien gezeigt. Charakteristische Schadbilder von klinischer Relevanz, welche für die beiden Isolationsmaterialien umfangreich in der Literatur beschrieben werden, können innerhalb weniger Tage der Ermüdungsanalyse abgebildet und durch ausgewählte Prüfparameter in der Ausprägung variiert werden.
17. Das implementierte kapazitive Messverfahren zur Bestimmung der Elektrodenimpedanzen während der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ist zur Quantifizierung von Veränderungen in der Funktionfähigkeit und der Integrität untersuchter Stimulationselektroden geeignet.
18. In durchgeführten Benchmark-Untersuchungen an klinisch etablierten sowie experimentellen Stimulationselektroden mit verschiedenen Isolationsmaterialien können deutlich verbesserte Ermüdungsbeständigkeiten für die Isolationsmaterialien Optim™, Bionate® 55D und PCU-Sil gegenüber herkömmlichen Sondenisolationen aus Polyether-Polyurethanen wie Pellethane® 2363-55DE, für welche relevante oberflächenmorphologische und mechanische Veränderungen nachgewiesen werden, gezeigt werden.
19. Silikon zeigt keine Anfälligkeiten für biochemische Degradationsprozesse, was die bekanntermaßen hervorragende Biostabilität des Isolationsmaterials bestätigt.

20. Eine vergleichende Beurteilung der untersuchten Isolationsmaterialien erfolgt durch ausgewählte Methoden zur Bewertung von Art und Umfang erzielter Isolationsdefekte und die Definition relevanter Kriterien und Kennzahlen.
21. Umfangreiche Untersuchungen zu oberflächenmorphologischen Veränderungen und die Charakterisierung der mechanischen Werkstoffeigenschaften nach der Ermüdungsanalyse erweisen sich als geeignete Methoden zur Bewertung der untersuchten Isolationsmaterialien.
22. Zu relevanten Kriterien und Kennzahlen sind die Impedanzänderung  $\Delta I$ , die Klassifizierung von Ermüdungserscheinungen durch SEM-Aufnahmen der untersuchten Außenisolationen, die flächenbezogenen Rauheitswerte  $S_a$  und  $S_q$  über das arithmetische bzw. quadratische Mittel der Topographiehöhe sowie der Änderung der mittleren quadratischen Topographiehöhe  $\Delta S_q$  im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Sondenbeanspruchung gegenüber dem undegradierten Referenzbereich, das Peakhöhenverhältnis  $PHV$  für relevante Absorptionsbanden sowie der Elastizitätsmodul  $E$  zu zählen.
23. Die Ergebnisse der Benchmark-Untersuchungen zeigen Veränderungen in der Oberflächenmorphologie einiger Außenisolationsmaterialien mit, für chemische Degradationsmechanismen, charakteristischen Schadbildern sowie Veränderungen in den Wellenspektren der biomechanisch-biochemisch belasteten Isolationsbereiche in Analogie mit klinischen Literaturdaten zu *in vivo* und *in vitro* Studien.
24. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Analysen zur Untersuchung oberflächenmorphologischer, struktureller und mechanischer Veränderungen in den Isolationsmaterialien systematische Eigenschaftsänderungen in den fluidumströmten Biegebereichen gegenüber den Referenzbereichen sowie in Abhängigkeit der Prüfdauer und Belastungsamplitude und sind somit kennzeichnend für die Leistungsfähigkeit des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes.
25. Das entwickelte *in vitro* Prüfverfahren kann durch Berücksichtigung der physiologischen Belastungssituation von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden am Zielimplantationsort aussagekräftige Ergebnisse zur Biostabilität und Ermüdungsbeständigkeit von Isolationsmaterialien durch die Abbildung spezifischer *in vivo* auftretender Schadbilder liefern und stellt eine realistische Alternative für tierexperimentelle Studien hinsichtlich des beschleunigten Screenings innovativer Isolationsmaterialien für künftige Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden dar.